

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

Rec'd PCT/PTO 22 SEP 2004



10/508767

REC'D 11 JUL 2003

WIPO

PCT

Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 102 13 780.3

Anmeldetag: 22. März 2002

Anmelder/Inhaber: Orthogen AG,
Düsseldorf/DE

Bezeichnung: Verfahren und Mittel zur Herstellung therapeutisch
interessanter Blutzusammensetzungen

IPC: A 61 K 35/14

BEST AVAILABLE COPY

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 10. April 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Ebert

Gleiss & Große

Patentanwälte Rechtsanwälte

Dr. jur. Alf-Olav Gleiss, Dipl.-Ing. PA
Rainer Große, Dipl.-Ing. PA
Dr. Andreas Schrell, Dipl.-Biol. PA
Torsten Armin Krüger, RA
Nils Heide, RA
Armin Eugen Stockinger, RA
Georg Brisch, Dipl.-Ing. PA
Erik Graf v. Baudissin, RA

PA: Patentanwalt
European Patent Attorney
European Trademark Attorney
RA: Rechtsanwalt, Attorney-at-law

D-70469 STUTTGART
MAYBACHSTRASSE 6A
Telefon: +49(0)711 81 45 55
Telefax: +49(0)711 81 30 32
E-Mail: office@gleiss-
grosse.com
Homepage: www.gleiss-
grosse.com

In cooperation with
Shanghai ZHI XIN Patent Agent Ltd.
Shanghai, China

Patentanmeldung

**Verfahren und Mittel zur Herstellung therapeutisch
interessanter Blutzusammensetzungen**

**Orthogen AG
Graf-Adolf-Str. 43**

40210 DÜSSELDORF

1 Problemstellung und Lösung

Die Produktion von eukaryontischen, rekombinanten Proteine ist aufwendig und teuer, die korrekte Prozessierung der Proteine ist problematisch und es ist unmöglich, diese Proteine ohne Verunreinigungen herzustellen.

Dieses technische Problem wird durch die transiente, genetische Transformation Blutzellen, die direkt anschließende Kultivierung dieser Zellen im Serum und die Applikation von dem Protein im Serum ohne Aufreinigung gelöst: die Benutzung von Blut als Rohstoff und Produktionssystem und die Applikation des produzierten Proteins im Serum ist einfach und kostengünstig, die eukaryontischen Zellen prozessieren die Proteine korrekt und in dem auto- oder homologen Produktionssystem treten keine Verunreinigungen auf.

Wenn für die Transformation ein Effektor-Protein genutzt wird, das heißt ein Protein, das die Produktion möglicher Proteine anregt, kann sogar die Produktion mehrerer autologer Proteine möglicherweise in einem natürlichen Verhältnis erreicht werden. Beispiele für solche Effektor-Molekülen sind ein Transkriptionsfaktor, ein Protein, das Teil der Signal-Transduktionskette ist oder extrazelluläre Signalmolekülen wie z.B. Zytokinen. Da viele Erkrankungen multifaktoriellen Ursachen haben, ist die Produktion von mehreren Proteinen in einem physiologischen Verhältnis für die Anwendung von Proteinen als Arzneimittel sehr wünschenswert.

Ein besonderes Problem bei der beschriebenen Erfindung ist die niedrige Transfektionsrate der nukleären Blutzellen und die Entfernung der DNA aus dem Serum bzw. Medium. Dieses Problem wird gelöst durch die Bindung der DNA an Träger und/oder die Markierung der DNA. Die Träger führen abhängig von ihren Größen zu Adhärenz oder Fagozytosis. Im Falle von Adhärenz binden Blutzellen an der Trägeroberfläche und nehmen die an der Trägeroberfläche gekoppelte DNA auf. Im Falle von Fagozytosis nehmen die Zellen die Träger auf, die an der Trägeroberfläche gekoppelte DNA wird freigesetzt und von der Zelle direkt aufgenommen. Da nur nukleären Blutzellen adherieren oder fagozytieren können, werden diese somit selektiert.

2 Ausführungsformen

2.1 Verfahren

1. Blut nach Entnahme direkt in Spritze transformieren und im Serum inkubieren
2. Blut nach Entnahme mittels einer Spritze überfüllen in anderes Gefäß (Reservoir, Beutel) dann transformieren und im Serum inkubieren
3. Blutentnahme, Blutzellen (insbesondere nukleäre Zellen) von anderen Blutkomponenten trennen, diese Zellen transformieren und dann in Medium mit oder ohne Serum, alternativ in reinem Serum inkubieren

2.2 Transformation

1. DNA auf festen Träger (große Kugel: Benutzung Adhärenz, kleine Kugel: Fagozytosis. Glas, magnetic Beads, Spritzenwand). Vorteil: Aktivierung Blutzellen
2. Reine DNA (ggf. markiert mit z.B. Biotin)
 1. ohne Zusatz
 2. mit einem Zusatz, der die Transfektion und Expression des Transgens erhöht (z.B. Liposomen, Bindungspeptid etc.). Der Zusatz kann genutzt werden um
 - a. spezifische Zelltypen zu transformieren
 - b. die Aufnahme der DNA zu erhöhen
 - c. der nukleäre Transport der DNA zu optimieren
 - d. der Transkription zu erhöhen
 - e. eine Kombination dieser Faktoren
 3. Elektroporation. Bei Applikation spezifischer elektrischer Felder werden nur Zellen ab einem bestimmten Größe transfiziert. Mit Hilfe dieser Technik können nukleäre Zellen transformiert werden.

2.3 Entfernung DNA

Nach der Inkubation sind abhängig von der Ausführungsform folgende Aufreinigungen möglich:

DNA gekoppelt an Träger

Nach der Inkubation wird das Serum zentrifugiert. Nach der Zentrifugation wird das Serum, das die gewünschten Proteinen enthält entnommen und filtriert um die letzten Träger- und Zellresten zu entfernen.

2. Markierte DNA

Nach der Inkubation werden dem Serum Träger hinzugefügt, die eine Affinität für die markierte DNA besitzen (z.B. Biotin markierte DNA an Streptavidin gekoppelte Träger binden). Die Träger können dann mittels Zentrifugation oder Magnetismus entfernt werden.

Alternativ kann das Serum mittels einem Filter, das eine Affinität für die DNA hat, gereinigt werden (z.B. Biotin markierte DNA an einem Streptavidin Filter binden).. Somit werden in einem Schritt Zellresten und DNA entfernt.

Beispiel 1: Herstellung und Verwendung einer Glas-
spritze mit Granulat

Die Figur 1 zeigt eine 50 ml Spritze 1 aus Glas
(Fortuna Optima, Best.Nr. 7.102.-44, wenn im fol-

genden nichts anderes angegeben, wurde diese Spritze in allen Beispielen eingesetzt) mit einem Kolben oder Stempel 3, einem abschraubbaren Verschluß 5 mit einem Verschlußansatz 13 (male Luer) und einer auf dem Verschlußansatz 13 angeordneten und diesen abschließenden abnehmbaren Kappe 7 mit Septum. Der Stempel 3 weist eine Sollbruchstelle 15 auf. So ist es möglich, nach Abbrechen des Stempels die Spritze direkt zu zentrifugieren. Dargestellt ist auch Granulat 9 aus Glas (Glasperlen der Firma Roth, Art.Nr. A 557.1). Die Größe der Granulatpartikel 9 liegt zwischen 1 und 3 mm Durchmesser, wobei jedoch auch kleinere Partikel, insbesondere größer als 100 μm , eingesetzt werden können, z.B. Glasmehl. Selbstverständlich können auch Spritzen, z.B. aus Glas oder Kunststoff, eingesetzt werden, die keine Sollbruchstelle im Stempel aufweisen.

Zur Herstellung der Spritze 1 wird die Oberfläche der inneren Struktur der fabrikneuen und originalverpackten Spritze 1 und des fabrikneuen und originalverpackten Granulats 9 modifiziert mit Hilfe eines handelsüblichen Chromschwefelsäure-Präparat, indem das Chromschwefelsäure-Präparat in die Spritze aufgenommen wird und die Spritzeninnenwand, das heißt Zylinderinnenwand und Kolben, sowie das Granulat damit geätzt werden. Die Spritze wird durch ein- bis zehnmaliges, vorzugsweise dreimaliges, vollständiges Aufziehen und Ausspritzen von 50 %iger Chromschwefelsäure (Merck, Darmstadt, Best.Nr. 1.02499.2500, Chromschwefelsäure wird mit Biochrom Reinstwasser Ultra Pure Water No. L 0040 bis zur gewünschten Verdünnung verdünnt) behandelt und dabei gesäubert beziehungsweise modifiziert. Nach dem letzten Aufziehen wird die Spritze unten abgedichtet und in gefülltem Zustand 5 bis 30 min mit der Chromschwefelsäure inkubiert. Anschliessend wird der Spritzenkolben entfernt und zwei- bis zehnmal, vorzugsweise viermal, durch vollständiges

Auffüllen und Ablaufenlassen des Spritzenzylinders mit frischem Reinstwasser durchgewaschen, wobei darauf zu achten ist, daß das Waschwasser vollständig ein- und ausgefüllt wird. Sodann wird der Spritzenkolben in 50 %ige Chromschwefelsäure getaucht und gründlich mit destilliertem Wasser abgewaschen.

Eventuell in der Spritze vorhandene Wasserreste werden durch Betupfen des Lueranschlusses kapillar abgesaugt, um ein schnelles Trocknen der Spritze zu gewährleisten. Voneinander getrennte Kolben und Spritzen inklusive der eventuell darin enthaltenen Glasperlen werden in Melag-Folie mit Indikatorfeld (Melag, Melafo1 1502) eingeschweißt (Melag, Mela-seal). Die so verpackten Spritzen werden im Trockenschrank (Melag-Trockensterilisator) bei 80°C für mindestens 60 min getrocknet. Die getrockneten verpackten Spritzen werden anschliessend bei 132°C 30 min bei 2 bar autoklaviert (Wolf Autoclav HRM 242 II) und bei 80°C für mindestens 60 min ein weiteres Mal getrocknet.

Vor der Blutentnahme (siehe unten) wird Heparin (Liquemin N 2500, Heparin-Natrium 2500 I.E.) oder Citrat (ACDA) in die Spritze eingebracht, um eine Koagulation des später aufgenommenen Blutes zu verhindern. Der Einsatz von Coagulantien kann sich als vorteilhaft bei der Aufarbeitung von IL-1Rahaltigem Serum erweisen.

Die Spritze 1 wird eingesetzt, indem Blut eines Patienten mit Hilfe eines nicht dargestellten Adapters entnommen wird, der die abschraubbare Kappe 7 mittels eines nicht dargestellten Schlauches mit einer nicht dargestellten Kanüle verbindet. Der Adapter weist eine Nadel auf, mittels derer das im Verschlußansatz 13 vorhandene Septum durchstoßen wird. Anschliessend wird der Adapter abgenommen und

eine Inkubation des Vollblutes bei 37°C für 24 Stunden unter dem Schutz der abnehmbaren Kappe 7, deren Septum sich selbsttätig geschlossen hat, durchgeführt. Die Inkubation kann stehend oder liegend erfolgen. Erfolgt die Inkubation stehend, wird das Plasma durch das Septum und einen sterilen Vorsatzfilter (0,2 μ m) abgenommen. Zusätzlich oder alternativ kann eine Zentrifugation vorgesehen werden. Erfolgt die Inkubation liegend, wird das Blut zentrifugiert und das Plasma durch einen sterilen Vorsatzfilter (0,2 μ m) abgenommen. Es kann aber auch vorgesehen sein, das Plasma durch das Septum abzunehmen ohne eine Zentrifugation durchzuführen. Anschliessend wird das Plasma zum Beispiel an einer Nervenwurzel oder einem Gelenk des Patienten injiziert.

Beispiel 2

Herstellung und Verwendung einer Kunststoff-Spritze mit Granulat für die Bluttransformation

In diesem Beispiel wird steriles Granulat aus Glas eingesetzt. Die Oberfläche des Granulats wird mit Hilfe eines handelsüblichen Chromschwefelsäure-Präparat im Batch-Verfahren, wie im Beispiel 1 ausgeführt, modifiziert. Anschliessend wird das Granulat mit Wasser gespült, um die Chromschwefelsäure-Reste wegzuwaschen. Dann wird das Granulat bei 121°C unter einem Druck von 2 bar mindestens 20 min inkubiert, um so das Granulat zu sterilisieren und mit Wasser zu sättigen. Das Granulat wird anschliessend getrocknet bei 80°C für 20 min.

Das Granulat wird mehrmals mit einer Salzlösung gewaschen und für mindestens 2 Stunden in einer Plasmid-Salzlösung inkubiert. Dieses Plasmid enthält mindestens eine Sequenz die für eine Protein codiert („coding region“) sowie ein Steuer-Einheit („promoter“), die in eukaryontische Zellen wirksam ist, wie z.B. das pcDNA1-IL-1Ra Plasmid. Entscheidend für eine hohe Proteinproduktion ist die Pyrogenfreiheit der verwendeten DNA. Die Kugeln werden nach der Inkubation gewaschen und mit EtOH oder Gas sterilisiert.

Eine herkömmliche, nicht modifizierte, fabrikneue und originalverpackte Polypropylenspritze (50 ml, Becton Dickinson, Heidelberg, Art. Nr. 00137) wird mit dem modifizierten und sterilisierten Granulat (1, 2, 4 oder 10 cm³) sowie mit einer hinreichenden Menge eines Antikoagulans wie Heparin (Liquemin, Heparin-Natrium 2500 I.E.) oder Citrat (zum Beispiel ACDA) befüllt. Die befüllte Spritze wird inklusive Abnahmekanüle und Schlauch verpackt und anschliessend Gamma- oder Elektronen-sterilisiert.

Der Anwender entnimmt das sterile Besteck und entnimmt dem Patienten Blut. Die Spritze verfügt an ihrer Öffnung in dem Verschlußansatz über ein Septum, welches zur Entnahme durch das Abnahmezubehör, also die Nadel des Adapters, durchstoßen wird. Nach Abnahme des Adapters verschließt sich das Septum selbsttätig wieder. Nach Blutentnahme wird der Spritzenstempel an einer Sollbruchstelle abgebrochen.

Die Spritze mit Blut wird 24 Stunden bei 37°C bis 41°C inkubiert. Die Inkubation erfolgt liegend, das Blut wird umgefüllt und zentrifugiert. nach der Zentrifugation wird das Plasma durch einen sterilen Vorsatzfilter, zum Beispiel 0,2 µm, abgenommen. Die Reinjektion des Plasma erfolgt zum Beispiel an einer Nervenwurzel, ins Gelenk oder in die Bandscheibe.

5 **Ansprüche**

1. Verfahren zur Herstellung einer induzierten
Blutzusammensetzung aus Blut, wobei im Blut enthal-
tende Blutzellen transient oder stabil mit mindes-
tens einem Nucleinsäuremolekül transformiert wer-
den, vorzugsweise mit einem Nucleinsäuremolekül,
welches mindestens ein therapeutisch interessantes
Protein oder ein Effektorprotein codiert und eine
induzierte Blutzusammensetzung erhalten wird, deren
Blutzellen transient oder stabil das therapeutisch
interessante Protein und/oder das Effektorprotein
exprimieren und gegebenenfalls sezernieren.

2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die induzierte
Blutzusammensetzung eine Blutzusammensetzung ist,
die mindestens ein therapeutisch interessantes Pro-
tein in höherer Konzentration als eine nicht trans-
formierte Blutzusammensetzung enthält, zum Beispiel
Cytokine, wie natürliches oder abgewandeltes IL-1Ra
(IRAP) (Interleukin 1 Rezeptorantagonist).

3. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die induzierte
Blutzusammensetzung eine Blutzusammensetzung ist,
in deren Blutzellen ein Effektorprotein exprimiert
wird, welches in nicht transformierten Blutzellen
gar nicht oder nicht in dieser Menge exprimiert
wird.

4. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Blut einem Patienten mit einer Spritze entnommen und das Blut mit dem mindestens einen Nucleinsäuremolekül in der Spritze transformiert wird, ohne vorher die zu transformierenden Blutzellen von anderen Blutkomponenten abzutrennen.
- 5
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei das Blut einem Patienten mit einer Spritze entnommen, in ein anderes Gefäß gefüllt und in diesem Gefäß transformiert wird, ohne vorher die zu transformierenden Blutzellen von anderen Blutkomponenten abzutrennen.
- 10
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei das Blut einem Patienten entnommen, Blutzellen, insbesondere nucleäre Zellen, von anderen Blutkomponenten getrennt, die Blutzellen transformiert und in Medium mit oder ohne Serum oder in reinem Serum inkubiert wird.
- 15
7. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Nucleinsäuremolekül, insbesondere DNA oder RNA, immobilisiert auf festen Trägern, zum Beispiel großen oder kleinen Kugeln, beispielsweise aus Glas, oder magnetischen Kügelchen oder der Wand der Spritze, zur Transformation verwendet wird.
- 20
8. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Nucleinsäuremolekül, insbesondere DNA oder RNA, gegebenenfalls markiert mit einer Markersubstanz, zur Transformation verwendet wird.
- 25
9. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Nucleinsäuremolekül, insbesondere
- 30

die DNA oder RNA, zusammen mit einem Zusatz, der die Transfektion und/oder Expression des Nucleinsäuremoleküls erhöht, transformiert wird.

5 10. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Nucleinsäuremolekül durch Elektroporation transformiert wird.

10 11. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Nucleinsäuremolekül ein die Expression körpereigener Proteine induzierendes, reprimierendes oder regulierendes Nucleinsäuremolekül ist, zum Beispiel ein Antisensekonstrukt, RNA-Element oder ein transposables Element.

15 12. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Nucleinsäuremolekül in einem Vektor enthalten ist, zum Beispiel einem Plasmid.

20 13. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Nucleinsäuremolekül funktionell verbunden zu mindestens einem regulatorischen Element, zum Beispiel einem Promotor, Enhancer oder Intron, vorliegt, insbesondere einem blutzellspezifischen regulatorischen Element.

25 14. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Nucleinsäuremolekül funktionell verbunden zu einem ein Signalpeptid für die Proteinsekretnierung aus der Zelle codierenden Nucleotidabschnitt vorliegt.

15. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei nach der Transformation, Expression und Sekretion des codierten therapeutisch interes-

santen Proteins aus den transformierten Zellen in das Serum die Zellen vom Serum abgetrennt werden und ein induziertes Serum erhalten wird.

5 16. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das mindestens eine Nucleinsäuremolekül mit Hilfe von Liposomen, viralen Vektoren oder, gegebenenfalls säurelabil, gebunden an Mikroglaskügelchen transformiert wird.

10 17. Verfahren zur Transformation von Zellen, insbesondere im Blut vorhandenen Zellen, zum Beispiel Blutzellen, mit Nucleinsäuremolekülen, wobei die Zellen oder Blutzellen mit den Nucleinsäuremolekülen in Kontakt gebracht, die Zellen oder die im Blut vorhandenen Blutzellen transformiert und stabil oder transient transformierte Zellen oder Blutzellen erhalten werden.

15 18. Verfahren nach Anspruch 17, wobei die Nucleinsäuremoleküle vor der Transformation säurelabil an Mikroglaskügelchen gebunden werden.

20 19. Verfahren zur Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers, wobei dem menschlichen oder tierischen Körper Blut, vorzugsweise mittels einer Spritze, entnommen, ein Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche durchgeführt und die induzierte Blutzusammensetzung dem menschlichen oder tierischen Körper wieder reappliziert wird, gegebenenfalls allein das Blutserum nach Abtrennung von den transformierten Blutzellen.

25 20. Verwendung von Mikroglaskügelchen, insbesondere
30 säurelabil gebundene Nucleinsäuren aufweisende Mik-

roglaskügelchen, für die Transformation von Vollblut, insbesondere nucleären Zellen im Vollblut, insbesondere für die Expression und Sezernierung von Proteinen in Blut, insbesondere Blutzellen.

5 21. Verwendung von Mikroglaskügelchen, insbesondere säurelabil gebundene Nucleinsäuren aufweisende Mikroglaskügelchen, für die Transformation von biologischen Zellen, insbesondere tierischen, pflanzlichen oder humanen Zellen.

10 22. Verwendung von Blut, insbesondere Vollblut, für die Transformation von Nucleinsäuremolekülen, codierend therapeutisch interessante Proteine oder Effektorproteine, in die Blutzellen des Blutes, insbesondere für die Gentherapie und/oder die Behandlung von Leukämie, für die Behandlung von traumatischen, degenerativen, chronisch inflammatorischen Erkrankungen des Nervensystems, des Bewegungsapparates oder verschiedener innerer Organe.

20 23. Verwendung von Blut für die Herstellung eines Arzneimittelkits für gentherapeutische Zwecke und/oder die Behandlung von Leukämie, für die Behandlung von traumatischen, degenerativen, chronisch inflammatorischen Erkrankungen des Nervensystems, des Bewegungsapparates oder verschiedener innerer Organe.

25 24. Verwendung von Nucleotidmolekülen, insbesondere codierend für therapeutisch interessante Proteine oder Effektorproteine, für die Transformation von Blut und die Expression und gegebenenfalls Sezernierung des therapeutisch interessanten Proteins

30

beziehungsweise Effektorproteins, zum Beispiel für die Leukämiebehandlung, für die Behandlung von traumatischen, degenerativen, chronisch inflammatorischen Erkrankungen des Nervensystems, des Bewegungsapparates oder verschiedener innerer Organe.

25. Verwendung von Nucleotidmolekülen, insbesondere codierend für therapeutisch interessante Proteine oder Effektorproteine, für die Herstellung eines Arzneimittelkits, für die Transformation von Blut und die Expression und gegebenenfalls Sezernierung des therapeutisch interessanten Proteins beziehungsweise Effektorproteins, zum Beispiel für die Behandlung von traumatischen, degenerativen, chronisch inflammatorischen Erkrankungen des Nervensystems, des Bewegungsapparates oder verschiedener innerer Organe.

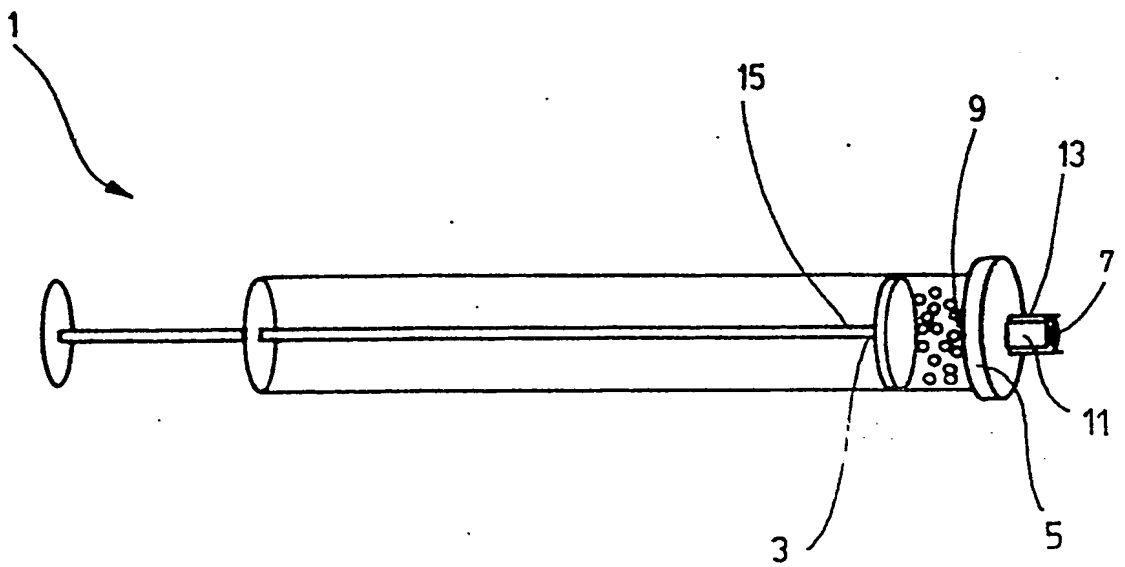
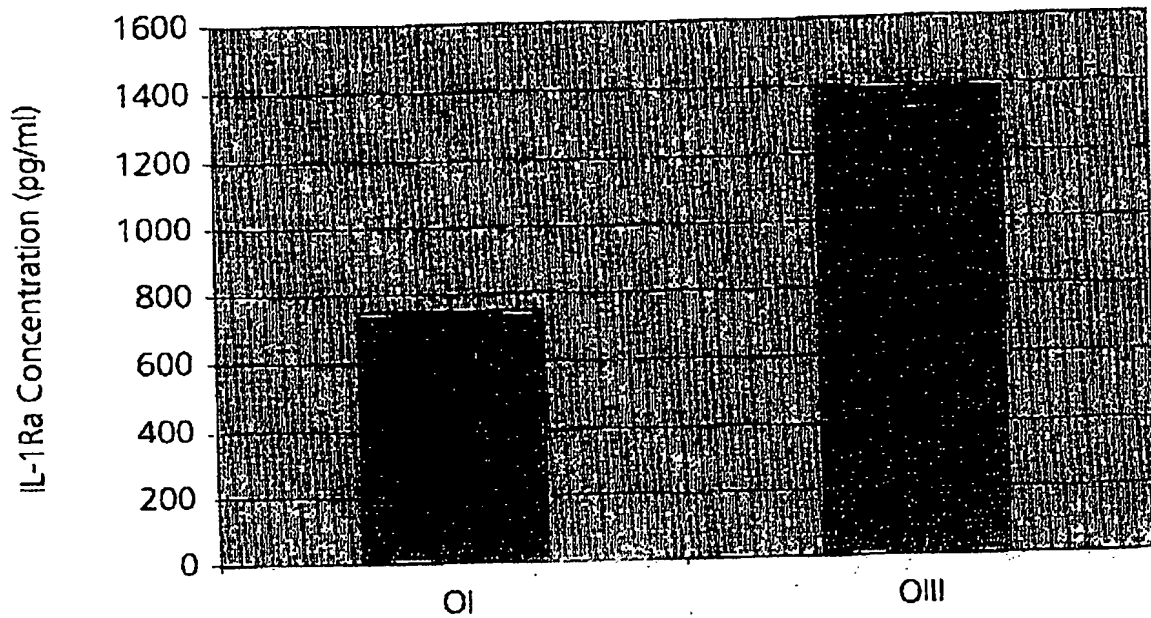


Fig. 1

IL-1Ra Production in ORTHOKIN I versus III



Die obenstehende Abbildung zeigt die Erhöhung der IL-1ra Produktion als Folge der Hinzufügung von DNA-gecoatede Kugeln. OI ist das Serum, das aus einer Spritze, die Kugel ohne pcDNA1-IL1Ra Coating enthält, gewonnen ist. OIII ist das Serum, das aus einer Spritze, die Kugel mit pcDNA1-IL1Ra Coating enthält, gewonnen ist. Die Spritzen und Serum sind aufbereitet worden wie hier oben beschrieben.

Figur 2

This Page is inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☒ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLORED OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REPERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images
problems checked, please do not report the
problems to the IFW Image Problem Mailbox**